

Elżbieta Radzikowska, Elżbieta Wiatr, Dariusz Gawryluk, Renata Langfort, Iwona Bestry,
Mariusz Chabowski, Kazimierz Roszkowski

III Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. med. Kazimierz Roszkowski

Organizujące się zapalenie płuc — leczenie klarytromycyną

Organizing pneumonia — clarithromycin treatment

Abstract

Introduction: Organizing pneumonia (OP) is a rare syndrome that has been associated with a variety of underlying factors including infections, collagen vascular diseases, toxic fumes, cancer, drugs and radiotherapy. A cryptogenic form is also observed. OP is a curable disease in the most cases. Steroids are the standard therapy, but other treatment regimens have been used as well.

Material and methods: In the period from 1999 to 2005, 9 women and 3 men (age range 44–71 years) with OP were selected for the study. There were 9 non-smokers, 2 smokers and 1 ex-smoker. Open lung biopsy was performed in 5 patients, and in 7 patients diagnosis was established on the basis of transbronchial lung biopsy.

Results: Dyspnoea (100%), cough (100%), weakness (100%), fever (83%), loss of weight (83%), sweats (33%) and chest pain (8%) were the most frequently noticed symptoms. Radiographically, all patients had bilateral consolidations with areas of ground glass attenuations. A migratory pattern of these lesions was observed in 9 (75%) patients. In all patients clarithromycin (CLA) in a dose 0.5 g b.i.d was administered. Nine (75%) patients were successfully treated. Complete clinical and radiological remission was obtained after 3 months of CLA therapy in 7 and a partial response in an additional 2 patients, in whom treatment was prolonged to 4 months. During the first month of CLA treatment 3 patients did not respond to the therapy, and prednisone was introduced. The observation period ranged from 30 to 90 months (mean 42 months). Adverse reaction to CLA and relapse did not occur.

Conclusion: OP can be treated with clarithromycin. It may be an alternative treatment, particularly for patients in good clinical status and in whom the probability of adverse events in the course of corticotherapy is high.

Key words: cryptogenic organizing pneumonia, antibiotic therapy, corticosteroid therapy, clarithromycin

Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 334–339

Streszczenie

Wstęp: Organizujące się zapalenie płuc (OP) jest rzadką chorobą należącą do grupy śródmiąższowych zapaleń płuc. Występuje w postaci samoistnej bądź wtórnej. Choroba charakteryzuje się dobrym rokowaniem, a kortykoterapia jest standardowym leczeniem. Obserwowano również skuteczność innych form leczenia immunosupresyjnego i przeciwzapalnego, w tym klarytromycyny (CLA). Celem pracy była ocena efektywności leczenia klarytromycyną chorych na OP.

Materiał i metody: W latach 1999–2005 zakwalifikowano do leczenia CLA 12 chorych na OP (9 kobiet i 3 mężczyzn) w wieku 44–71 lat. Dziewięć osób nigdy nie paliło tytoniu, jedna zaprzestała palenia 15 lat wcześniej. Wole tarczycy obserwowano u 5 osób, w tym u jednej chorej wykryto nadczynność tarczycy, a u jednej niedoczynność obserwowano od 25 lat. Pięć osób chorowało na nadciśnienie tętnicze, 4 na chorobę wieńcową i jedna na POChP. Rozpoznanie OP postawiono na podstawie biopsji otwartej płuca w 5 przypadkach, zaś w 7 na podstawie transbronchialnej biopsji płuca.

Wyniki: Najczęściej obserwowanymi objawami choroby była duszność (100%), osłabienie (100%), kaszel (100%), gorączka (75%), utrata masy ciała (75%), poty (33%), bóle w klatce piersiowej (16%). Radiologicznie wykazano u wszystkich chorych obustronne nacieki z powietrznym bronchogramem oraz obszary matowej szyby. Obecność powiększonych węzłów chłonnych i płyn w opłucnej obserwowano w jednym przypadku. Migrowanie nacieków płucnych stwierdzono u 9 (75%) chorych. Wszystkim chorym wstępnie podano CLA w dawce $2 \times 0,5$ g/d. Po 3 miesiącach leczenia całkowitą regresję zmian uzyskano u 7 (60%) chorych, a częściową z następującą po niej stabilizacją i wydłużeniem leczenia do 4 miesięcy

Adres do korespondencji: Elżbieta Radzikowska, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa, tel.: (022) 431 22 29, faks: (022) 431 21 08, e-mail: e.radzikowska@igichp.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 13.03.2008 r.
Copyright © 2008 Via Medica
ISSN 0867–7077

u 2 chorych. W trakcie pierwszego miesiąca leczenia CLA w 3 przypadkach obserwowano brak poprawy lub progresję zmian, co było powodem wdrożenia prednizonu w dawce 0,5 mg/kg. U tych chorych steroidoterapia spowodowała całkowitą regresję choroby. Chorzy pozostają w obserwacji od 30 do 90 miesięcy. U żadnej z leczonych osób nie obserwowano niepożądanych efektów leczenia CLA oraz nawrotu choroby.

Wnioski: Przeprowadzone badania wskazują na skuteczność leczenia klarytromycyną OP. Leczenie to było krótsze i nie obserwowano niepożądanych efektów. Ma to istotne znaczenie szczególnie u osób starszych i obciążonych dodatkowymi schorzeniami. Stanowi alternatywę dla stosowanej dotychczas kortykoterapii.

Słowa kluczowe: organizujące się zapalenie płuc, antybiotykoterapia, kortykoterapia, klarytromycyna

Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 334–339

Wstęp

Organizujące się zapalenie płuc (OP, *organizing pneumonia*) jest chorobą wynikającą z reakcji płuc na szereg czynników uszkodzających, takich jak zakażenia *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* i wirusy. Może być konsekwencją przyjmowania leków, radioterapii i narażenia na substancje toksyczne. Obserwowana jest także u chorych na choroby autoimmunologiczne oraz nowotwory [1–5]. Postać idiopatyczna jest rozpoznawana u chorych, u których nie udaje się zidentyfikować czynnika przyczynowego [6, 7]. Głównymi symptomami choroby są objawy sugerujące grype: kaszel, osłabienie, gorączka, duszność wysiłkowa, a w obrazie radiologicznym obserwuje się migrujące nacieki w obu płucach [8–12]. W przebiegu OP dochodzi do akumulowania się zorganizowanego wysięku zapalnego w obrębie pęcherzyków, który wypełza do oskrzelików, tworząc charakterystyczne polipowate struktury. Towarzyszy mu naciek w przestrzeniach międzypęcherzykowych o różnym nasileniu zbudowany z komórek jednojądrowych oraz w obrębie pęcherzyków płucnych z makrofagów. Architektura płuc jest zachowana [4, 5]. Generalnie rokowanie w OP jest dobre, jednak bywają notowane ciężkie progresywne postaci [6, 8–15]. Spontaniczne regresje OP występują u około 5% chorych [3, 4, 8–15]. Dotyczą najczęściej zmian indukowanych lekami i często ustępują samoistnie po ich odstawieniu [6, 8–16]. „Złotym standardem” leczenia są kortykosteroidy, w tym prednizon w dawce 0,5–1 mg/kg. Obserwowano również pozytywne efekty po zastosowaniu innych form leczenia immunosupresyjnego i przeciwzapalnego, w tym makrolidów [6, 8–15].

Makrolidy wykazują niespecyficzną aktywność przeciwzapalną poprzez obniżanie stężenia mediatorów zapalnych, takich jak czynnik martwicy nowotworu α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*), interleukiny IL-8 i IL-1 β . Przeciwzapalna rola makrolidów jest związana również z hamowaniem: aktywności elastazy, produkcji czynnika stymulu-

jącego kolonie granulocytowo-makrofagalne (GM-CSF, *granulocytes and macrophages colony-stimulating factor*) oraz rozpuszczalnych molekuł adhezyjnych [17]. W trakcie leczenia makrolidami obserwuje się hamowanie produkcji IL-6 i obniżenie stężenia tlenu azotu [18]. Zasadniczą rolę w indukowaniu OP odgrywa właśnie wzrost owych mediatorów zapalnych, w tym szczególnie IL-8 wytwarzanej przez komórki *endothelium* i nabłonka dróg oddechowych. Interleukina ta jest zasadniczym czynnikiem chemotaktycznym dla neutrofili. Tak więc istnieją teoretyczne podstawy do zastosowania makrolidów w leczeniu chorych na OP. Jednym z najczęściej stosowanych leków z tej grupy jest klarytromycyna (CLA). Antybiotyk ten wykazuje szczególną aktywność przeciwko *Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.*, *Legionella pneumophila*, wielu bakteriom Gram-dodatnim i Gram-ujemnym oraz wykazuje ową niespecyficzną aktywność przeciwzapalną wspomnianą powyżej [17–20].

Biorąc pod uwagę potencjalną aktywność CLA, leczenie to zastosowano u chorych na idiopatyczną postać OP.

Materiał i metody

W okresie od 1999 do 2005 roku w III Klinice Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc (IGiChP) zdiagnozowano 34 chorych na OP. Dwunastu chorych z samoistną postacią choroby, w dobrym stanie ogólnym, zakwalifikowano do prospektywnego badania oceniającego skuteczność leczenia OP klarytromycyną. Pięć z tych przypadków zaprezentowano we wcześniejszym doniesieniu [21].

Wszyscy chorzy byli szczegółowo badani pod kątem chorób współistniejących, przyjmowania leków, objawów klinicznych oraz czasu ich trwania. Wykonano u nich badanie morfologii krwi, podstawowe badania biochemiczne, oznaczenia markerów stanu zapalnego, przeciwciał przeciwjądrowych, czynnika reumatoidalnego oraz stężenia przeciwciał przeciwko antygenom *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* i *Legionella pneumophila*. Ponadto badano płyn z płukania

oskrzelowo-pęcherzykowego pod kątem bakteriologicznym, cytologicznym i immunologicznym. W niektórych przypadkach wykonywano oznaczenia w kierunku zakażenia adenowirusami, cytomegalowirusem, wirusami grypy i paragrypy, wirusem RS oraz wirusami zapaleń wątroby B i C.

Badania radiologicznie klatki piersiowej wraz z tomografią komputerową wysokiej rozdzielczości oceniane były przez dwóch doświadczonych radiologów. Ponadto analizowano stan wydolności układu oddechowego, zaburzenia wentylacyjne oraz wskaźnik transferu tlenu węgla. Przyjęto następujące kryteria diagnostyczne OP: obraz zmian radiologicznych sugerujących OP, charakterystyczny obraz histologiczny w wycinkach pobranych z płuca, negatywne badania bakteriologiczne i serologiczne w kierunku zakażeń układu oddechowego oraz negatywne badania w kierunku chorób tkanki łącznej.

Chorzy oceniani byli co miesiąc w trakcie leczenia i powtórnie przebadani po jego zakończeniu. W trakcie pierwszego roku obserwacji chorzy badani byli co 3 miesiące, a po roku od zakończenia leczenia raz w roku lub gdy pojawiły się symptomy nawrotu choroby.

Wyniki

Dziewięć kobiet i 3 mężczyzn w wieku 44–71 lat zakwalifikowano do leczenia CLA. Dwie osoby paliły papierosy, 9 nigdy nie paliło tytoniu, a jedna osoba zaprzestała palenia wiele lat przed zachorowaniem (tab. 1).

W 5 przypadkach stwierdzono wole guzkowe tarczycy, jedna kobieta z wolem Hashimoto miała niedoczynność i chorowała od 25 lat, a u jednej chorej wykryto w trakcie diagnostyki OP nadczynność tarczycy. Jedna osoba chorowała na POChP, 5 na nadciśnienie tętnicze oraz 4 na chorobę niedokrwienną serca.

Rozpoznanie OP ustalono w 5 przypadkach na podstawie biopsji otwartej płuca i 7 na podstawie wycinków z biopsji transbronchialnej płuca.

Duszność (100%), kaszel (100%), osłabienie (100%), gorączka (83%), utrata masy ciała (83%), poty (33%), bóle w klatce piersiowej (8%) były najczęściej obserwowanymi objawami OP. Obserwowano je przez 1–6 miesięcy (średnio 2,4 mies.) przed przyjęciem do szpitala.

U wszystkich chorych uwidoczniło się w badaniu radiologicznym klatki piersiowej typowy obraz nacieków zapalnych z powietrznym bronchogramem. Dodatkowo w trzech przypadkach obserwowano ogniska zagęszczeń o typie „matowej szyby”. Zmiany zlokalizowane były w obwodowych

Tabla 1. Charakterystyka chorych

Table 1. Characteristics of OP patients

	n (%)
Płeć/Gender	
Kobiety/Women	9 (75%)
Mężczyźni/Men	3 (25%)
Wiek/Age (lata/years)	41–71
Palenie/Smoking	
Niepalący/Non-smokers	10 (83%)
Palący/Smokers	2 (17%)
Choroby współistniejące/Additional diseases	
Wole tarczycy/Goitres	5 (41%)
Nadciśnienie/Hypertension	5 (41%)
POChP/COPD	1 (8%)
Migotanie przedsionków/Arterial fibrillation	1 (8%)
Choroba wieńcowa/Ischemic heart disease	4 (35%)
Biopsja/Biopsy	
Otwarta biopsja płuca/Open lung biopsy	5 (41%)
Transbronchialna biopsja płuca /Transbronchial lung biopsy	7 (59%)
Objawy/Symptoms	
Gorączka/Fever	10 (83%)
Kaszel/Cough	12 (100%)
Duszność/Dyspnoea	12 (100%)
Oslabienie/Weakness	12 (100%)
Utrata masy ciała/Loss of weight	10 (83%)
Poty/Sweats	4 (33%)
Bóle w klatce piersiowej/Chest pain	1 (8%)
Czas trwania objawów/ /Duration of symptoms (mies./months)	1–6 (śr./mean 2,4)
RTX, HRCT	
Obustronne nacieki/Bilateral infiltrations	12 (100%)
Bronchogram/Air bronchogram	12 (100%)
Zacienienia o typie „matowej szyby”/ /Ground glass opacities	3 (25%)
Migracja nacieków/Migration	9 (75%)
Płyn w opłucnej/Pleural fluid	1 (8%)
Powiększenie węzłów chłonnych/ /Lymph nodes enlargement	1 (8%)
ERS > 45 mm/h	12 (100%)
WBC > 8500/ml	8 (66%)
VC < 80% wart. nal./pred.	5 (41%)
TLC < 80% wart. nal./pred.	3 (25%)
FEV1 < 70% wart. nal./pred.	5 (41%)
DLCO < 70% wart. nal./pred.	5 (41%)
PaO ₂ < 70 mm Hg	0
Czas obserwacji/Observation period (mies./months)	3–90 (śr./mean 42)

partiach obu płuc. Płyn w opłucnej stwierdzono w jednym przypadku, podobnie u jednej osoby uwidoczniło się powiększenie węzłów chłonnych wnek i śródpiersia. Spontaniczne migrowanie nacieków obserwowano u 8 (75%) chorych. Przyspieszenie opadania krwinek czerwonych powyżej 45 mm/godz. zanotowano u wszystkich chorych. Leuko-

cytozę powyżej $8500/\text{mm}^3$ i eozynofilię powyżej $600/\text{mm}^3$ wykryto odpowiednio u 8 i u 1 osoby. W jednym przypadku stwierdzono podwyższone miano przeciwciał w klasie IgG przeciwko *Mycoplasma pneumoniae* i w 5 przeciwko *Chlamydia pneumoniae*. Nie obserwowano dynamiki narastania bądź obniżania się miana tych przeciwciał. Na tej podstawie wykluczono możliwość zakażenia wyżej wymienionymi drobnoustrojami. W żadnym przypadku nie wykryto przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA, *anti-nuclear cytoplasmic antibodies*), zaś w jednym stwierdzono nieco podwyższone miano przeciwciał przeciwjądrowych (ANA, *anti-nuclear antibodies*), które uległo negatywizacji w trakcie leczenia CLA.

Bronchoskopię wykonano u wszystkich chorych. Cechy stanu zapalnego w drzewie oskrzelowym wykryto w 4 przypadkach, a w jednym widoczne były dodatkowo blizny antrakotyczne i po przebiegach węzłowych. Nie wyhodowano flory patogennej z żadnego badanego materiału. U 6 chorych wykonano płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe, stwierdzając w 2 przypadkach podwyższone stężenie limfocytów a w jednym eozynofilię. Stosunek limfocytów CD4/CD8 poniżej 0,7 wykryto w 2 przypadkach.

Spirometrycznie obniżenie pojemności życiowej (VC, *vital capacity*) poniżej 80% wartości predykcyjnej wykryto u 5 chorych, a całkowitą pojemność płuc (TLC, *total lung capacity*) poniżej 80% wartości predykcyjnej u 3 osób. W 5 przypadkach obserwowano natężoną objętość pierwszosekundową (FEV₁, *forced expiratory volume*) poniżej 70% wartości predykcyjnych. Restrykcję wykryto w 5 przypadkach, zaś obturację u jednej chorej z POChP. Obniżenie wskaźnika transferu dla tlenu węgla (DLCO [*diffusing capacity for carbon monoxide*] < 80% wart. nal.) wykryto u 10 chorych, a < 70% wart. nal. u 5 chorych. W żadnym przypadku nie stwierdzono hipoksemii w krwi arterializowanej (PaO₂ [*partial pressure of oxygen in arterial blood*] < 60 mm Hg), ale u 7 chorych PaO₂ było w przedziale 70–61 mm Hg.

Początkowo wszyscy chorzy leczeni byli CLA w dawce 0,5 g 2 × d. Trzymiesięczne leczenie CLA w wyżej wymienionej dawce było skuteczne w 9 (75%) przypadkach. Całkowitą remisję kliniczną i radiologiczną zaobserwowano u 7 chorych, zaś u 2 pozostały drobne zmiany radiologiczne. U 3 chorych po miesiącu leczenia CLA nie obserwowano zadowalającego efektu, co było powodem zamiany leczenia na prednizon w dawce 0,5 mg/kg/d. U tych osób po 6 miesiącach leczenia prednizonem w stopniowo zmniejszających się dawkach uzyskano całkowite ustąpienie choroby. W 5 przypadkach po 2 miesiącach leczenia CLA obserwowano cał-

kowite ustąpienie choroby, dlatego zmniejszono dawkę CLA w 3. miesiącu leczenia do 2 × 0,25 g. U 2 chorych z częściową regresją choroby wydłużono leczenie do 4 miesięcy. W trakcie leczenia CLA u żadnego chorego nie wystąpiły efekty niepożądane leczenia.

Czas obserwacji chorych wynosił 30–90 miesięcy (średnio — 42 mies.), nie zanotowano nawrotów choroby.

Dyskusja

Organizujące się zapalenie płuc jest stosunkowo rzadko rozpoznawaną chorobą. Szacuje się, że idiopatyczna postać OP występuje u 6–7 osób na 100 000 hospitalizacji [3, 4]. Do rozpoznania OP niezbędna jest biopsja płuca, stąd być może wynikać pewne niedoszacowanie występowania tej choroby [2–4, 6, 8–15].

W ciągu sześciu lat w III Klinice IGiChP zdiagnozowano 34 chorych na OP, a 12 z nich zakwalifikowano do leczenia CLA. W tej grupie dominowały niepalące tytoniu kobiety. W wielu przedstawianych seriach chorych rozkład płci jest równomierny, jednak w innych zachorowania dotyczą częściej kobiet niż mężczyzn [8–15]. Większość badaczy uważa, że OP jest chorobą niezwiązaną z paleniem tytoniu [3, 6, 11–15], ale w grupie chorych prezentowanej przez Cazzato i wsp. około 50% chorych było palaczami tytoniu [8].

Wśród opisanych chorych najczęściej obserwowaną chorobą towarzyszącą była choroba tarczycy. Watanabe i wsp. sugerują istnienie związku pomiędzy zachorowaniem na OP a chorobami tarczycy [22]. Z tego względu w prezentowanym badaniu szczególną uwagę zwrócono na ten narząd. W jednym przypadku stwierdzono aktywną nadczynność tarczycy, w 3 wole guzkowe w stadium eutyreozy, natomiast jedna chora miała od wielu lat niedoczynność tarczycy wywołaną chorobą Hashimoto. Badanie tarczycy nie jest w spektrum rutynowej oceny chorych na OP, a dodatkowe utrudnienie stanowi fakt bezoobjawowego przebiegu niektórych chorób tarczycy. Niezbędne więc są dalsze badania mające na celu wyjaśnienie związku pomiędzy tymi chorobami.

Początek choroby jest najczęściej podostrej. Dusznosc, szczególnie wysiłkowa, osłabienie, kaszel były najczęściej obserwowanymi objawami zarówno u większości prezentowanych chorych, jak również w grupie zgromadzonej na potrzeby niniejszego badania [8–15]. Czas, jaki upłynął pomiędzy pojawieniem się pierwszych objawów choroby a rozpoznaniem, był nieco krótszy niż w innych badaniach (2,4 mies. vs. 4–7,5 mies.) [8–15].

Stosunkowo krótki czas choroby oraz dobry stan ogólny chorych mogły wpłynąć na dobre wyniki leczenia. Lazor i wsp. [12] uważają, że opóźnienie diagnostyczne i lecznicze są czynnikami zwiększającymi prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu choroby, ale fakt ten nie determinuje ostatecznego wyniku leczenia.

Najbardziej typowymi zmianami widocznymi w obrazie radiologicznym klatki piersiowej u chorych na OP są obustronne obwodowe nacieki zapalne z powietrznym bronchogramem mające tendencję do samoistnego migrowania. Rzadko występują zmiany jednostronne, zlokalizowane, guzkowe i siateczkowate oraz płyn w opłucnej i powiększenie węzłów chłonnych [8–15]. W prezentowanej grupie zmiany radiologiczne odpowiadały schematowi najczęściej obserwowanych zmian. Pomimo znacznych sugestii diagnostycznych wynikających z obrazu radiologicznego, szczególnie w tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości, w rozpoznaniu różnicowym zmian radiologicznych należy brać pod uwagę przewlekłe eozynofilowe zapalenie płuc, chłoniaki typu MALT (*mucosa associated lymphoid tissue*) oraz raka gruczołowego, szczególnie podtyp oskrzelikowo-pęcherzykowy [23].

Wartość badań laboratoryjnych w diagnostyce OP jest raczej niewielka i wiąże się głównie z wykluczeniem innych chorób niż potwierdzeniem OP [3, 4, 6, 8–15]. Tak jak w wielu innych chorobach zapalnych obserwuje się przyspieszenie opadania krwinek czerwonych oraz leukocytozę.

Zasadnicze znaczenie badania płynu z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL, *bronchoalveolar lavage*) w OP związane jest z wykluczeniem chorób zapalnych i nowotworowych. W BAL u chorych na OP obserwuje się zwiększenie odsetka limfocytów, neutrofilów oraz eozynofili z obniżeniem wskaźnika CD4/CD8 [3, 6, 9, 11, 13, 24]. Można było wykonać to badanie tylko u 6 analizowanych chorych, stąd trudno interpretować obserwowane rezultaty.

W prezentowanej grupie chorych nie notowano ciężkich zaburzeń wentylacyjnych. Ograniczenie rezerw wentylacyjnych typu restrykcyjnego stwierdzono u 5 chorych, zaś obturacyjnego u jednej chorej na POChP. Najczęściej obserwowanym zaburzeniem czynnościowym było obniżenie DLCO. Podobnie inni autorzy wykazują, że zaburzenia dyfuzji tlenu węgla są najczulszym parametrem mierzącym dysfunkcję układu oddechowego u chorych na OP [6–14]. Wśród pacjentów leczonych CLA nie było chorych z hipoksemiczną niewydolnością oddychania, co również mogło mieć wpływ na dobre wyniki leczenia. Watanabe i wsp. [25] wykazali,

że hipoksemia jest negatywnym czynnikiem związanym z większym prawdopodobieństwem nawrotu choroby, a wynika głównie ze zwiększenia przepięcia wewnątrzpłucnego.

Całkowitą remisję choroby uzyskano u 10 chorych, a częściową u dwóch. Klarytromycyna nie była efektywna u 3 chorych, którzy następnie otrzymali prednizon w dawce 0,5 mg/kg masy ciała. Nie obserwowano nawrotów choroby. Leczenie CLA trwało w większości przypadków 3 miesiące, a u 2 chorych z uwagi na częściową regresję zmian radiologicznych wydłużono je do 4 miesięcy. Nie obserwowano efektów niepożądanych leczenia CLA.

Na podstawie tak niewielkiej grupy trudno wysnuwać wnioski dotyczące czynników warunkujących dobrą odpowiedź na leczenie CLA. Niewątpliwie prezentowani chorzy byli w dobrym stanie ogólnym, z krótko trwającą chorobą, bez znacznych zaburzeń wentylacyjnych i bez niewydolności oddychania.

Specyficzny i niespecyficzny efekt przeciwdziałny makrolidów wykazano w wielu badaniach laboratoryjnych i klinicznych [17–20, 26–34]. Kudoh i wsp. [26] udowodnili skuteczność erytromycyny w leczeniu panbronchiolitu, obserwując zmniejszenie śmiertelności u chorych leczonych tym antybiotykiem. Obniżenie nadreaktywności oskrzeli i efekt redukcji dawki steroidów u chorych na astmę dodatkowo leczonych makrolidami przedstawiło wielu badaczy japońskich [18, 20, 27]. Wyniki badań *in vitro* wykazały, że erytromycyna zwiększa apoptozę neutrofilów i nasila regenerację kanałów chlorkowych u chorych na mukowiscydozę [17]. Poza efektem przeciwbakteryjnym antybiotyków ten hamuje powstawanie biofilmu produkowanego przez *Pseudomonas aeruginosa*, ekspresję flagelliny i adhezję bakterii do komórek nabłonka tchawicy. Leczenie chorych na mukowiscydozę azytromycyną, kolejnym antybiotykiem z grupy makrolidów, wpływało na poprawę parametrów wentylacyjnych: FEV₁ i VC oraz zmniejszenie liczby zaostrzeń i poprawę jakości życia [29, 30]. Przewlekłe podawanie azytromycyny u chorych po przeszczepieniu płuc wiąże się z obniżeniem intensywności i częstości obliterującego zapalenia oskrzelików, będącego objawem reakcji immunologicznej przeciw gospodarzowi (GvH, *graft versus host*) [31].

Skuteczność leczenia OP CLA była przedmiotem kilku doniesień kazuistycznych. Ichikawa i wsp. [32] zaprezentowali 6 chorych na OP leczonych z powodzeniem erytromycyną przez 3–4 miesiące. Arbetter i wsp. [1] przedstawili przypadek chorej z organizującym się zapaleniem płuc wywołanym radioterapią, u której początkowo obserwo-

wano spontaniczną częściową regresję zmian, a dodatkowe miesięczne leczenie makrolidami pozwoliło na wyleczenie. Także Epler i wsp. [33] donosili o skuteczności makrolidów w leczeniu OP. Ostatnio Stover i Mangino [34] opublikowały doniesienie opisujące efekty leczenia OP z zastosowaniem CLA. W trzech przypadkach rozpoznano idiopatyczną postać OZP, zaś w kolejnych 3 choroby związana była z radioterapią. Klarytromycyna była efektywna w 4 przypadkach. U 2 chorych po krótkim okresie skutecznego leczenia doszło do nawrotu choroby, co było powodem wdrożenia prednizonu.

W wielu pracach prezentuje się specyficzny i niespecyficzny przeciwzapalny efekt makrolidów oraz skuteczność tej grupy leków w leczeniu chorych na OP. Zastosowanie makrolidów powinno być więc rozważane u chorych na idiopatyczną postać OP w dobrym stanie ogólnym, bez cech niewydolności oddechowej.

Ponieważ nie wszyscy chorzy na OP odpowiadają na leczenie CLA, wskazane jest kontynuowanie badań identyfikujących chorych, którzy potencjalnie rokują wyleczenie po zastosowaniu CLA.

Wnioski

Klarytromycyna jest skutecznym leczeniem w wybranych przypadkach chorych na OP. Jest znacznie lepiej tolerowana niż standardowe leczenie steroidami, nie obserwowano efektów niepożądanych leczenia. Może być alternatywnym leczeniem OP.

Praca została wykonana w ramach programu IGiChP nr 7.3 i zaakceptowana przez lokalną Komisję Etyczną.

Piśmiennictwo

- Arbetter K.R., Parkash U.B., Tazelaar H.D., Douglas W.W. Radiation-induced pneumonitis in the „nonirradiated” lung. *Mayo Clin. Proc.* 1999; 74: 27–36.
- Bellomo R., Finlay M., McLaughlin P. i wsp. Clinical spectrum of cryptogenic organising pneumonia. *Thorax* 1991; 46: 554–558.
- Cordier J.F. Cryptogenic organising pneumonia. *Clin. Chest Med.* 2004; 25: 727–738.
- Epler G.R. Heterogeneity of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Current Opin. Pulm. Med.* 1998; 4: 93–97.
- King T.E. Jr BOOP: an important cause of migratory pulmonary infiltrates? *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 193–195.
- Izumi T., Kitaichi M., Nishimura K., Nagai S. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Clinical features and differential diagnosis. *Chest* 1992; 102: 715–719.
- Lohr R.H., Boland B.J., Douglas W.W. i wsp. Organizing pneumonia. Features and prognosis of cryptogenic, secondary and focal variants. *Arch. Int. Med.* 1997; 157: 1323–1239.
- Cazzato S., Zompatori M., Baruzzi G. i wsp. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: an Italian experience. *Respir. Med.* 2000; 94: 702–708.
- Costabel U., Teshler H., Schoenfeld B. i wsp. BOOP in Europe. *Chest* 1992; 102: 14–20.
- Crestani B., Valeyre D., Roden S. i wsp. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome primed by radiation therapy to the breast. The Groupe d’Etudes ET de recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM-O’P). *Am. J. Respir. Dis.* 1998; 158: 1929–1935.
- King T.E. Jr, Mortenson R.L. Cryptogenic organizing pneumonia. The North American experience. *Chest* 1992; 102: 8–13.
- Lazor R., Vandevenne A., Pelletier A. i wsp. Cryptogenic organizing pneumonia. Characteristics of relapses in series of 48 patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 571–577.
- Radzikowska E., Wiatr E., Remiszewski P. i wsp. Organizing pneumonia — analysis of 18 cases. *Pneumonol. Alerg. Pol.* 2004; 72: 94–104.
- Oymak F.S., Demirbas H.M., Mavili E. i wsp. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Clinical and roentgenological features in 26 cases. *Respiration* 2005; 72: 254–262.
- Cohen A.J., King T.E., Downey G.P. Rapidly progressive bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 1670–1675.
- Radzikowska E., Szczepulska E., Chabowski M., Bestry I. Organising pneumonia caused by trastuzumab (Herceptin) therapy for breast cancer. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 552–555.
- Dorca J., Padrones S., Manresa F. Macrolides and lower respiratory tract infections. *Eur. Respir. Mon.* 2004; 28: 78–93.
- Ianaro A., Ialenti A., Maffa P. i wsp. Antiinflammatory activity of macrolide antibiotics. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000; 292: 156–163.
- Carre C., King E., Mortensen R., Riches D.W.H. Cryptogenic organising pneumonia: increased expression of interleukin 8 and fibronectin genes by alveolar macrophages. *Am. Rev. Respir. Cell. Mol. Biol.* 1994; 10: 100–105.
- Itkin I.H., Menzel M.L. The use of macrolide antibiotic substances in the treatment of asthma. *J. Allergy* 1970; 45: 146–162.
- Radzikowska E., Wiatr E., Langfort R., Bestry I., Rudziński P., Roszkowski K. Organizing pneumonia — own experiences with clarithromycin treatment. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2004; 72: 493–498.
- Watanabe K., Senju S., Maeda F., Yshida M. Four cases of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated thyroid disease. *Respiration* 2000; 67: 572–576.
- Arakawa H., Kurihara Y., Niimi H. i wsp. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia versus chronic eosinophilic pneumonia: high-resolution CT findings in 81 patients. *Am. J. Roentgenol.* 2001; 176: 1053–1058.
- Poletti V., Cazzato S., Minicuci N. i wsp. The diagnostic value of bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy in cryptogenic organizing pneumonia. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 2513.
- Watanabe K., Senju S., Wen F.O. i wsp. Factors related to the relapse of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1998; 114: 1599–1606.
- Kudoh S. Erythromycin treatment in diffuse panbronchiolitis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 1998; 4: 116–121.
- Shimizu T., Kato M., Mochizuki H. i wsp. Roxithromycin reduces the degree of bronchial hyperresponsiveness in children with asthma. *Chest* 1994; 106: 458–461.
- Tsang K.W., Ho P.I., Chan K.N. i wsp. A pilot study of low dose erythromycin in bronchiectasis. *Eur. Resp. J.* 1999; 13: 361–364.
- Ichimiya T., Takeoka K., Hiramatsu K. i wsp. The influence of azithromycin on the biofilm formation of *Pseudomonas aeruginosa in vitro*. *Chemotherapy* 1996; 42: 186–191.
- Wolter J., Seeney S., Bell S. i wsp. Effect of long-term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomized trial. *Thorax* 2002; 57: 212–216.
- Gerhardt S.G., McDyer J.F., Girgis R.E. i wsp. Maintenance of azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome. Results of pilot study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 121–125.
- Ichikawa Y., Ninomiya H., Katusuki M. i wsp. Long-dose/long-term erythromycin for treatment of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP). *Kurume Med. J.* 1993; 40: 65–67.
- Epler G.R., Colby T.V., McCloud T.C. i wsp. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312: 152–158.
- Stover D.E., Mangino D. Macrolides. A treatment alternative for bronchiolitis obliterans organizing pneumonia? *Chest* 2005; 128: 3611–3617.